

Année 1955

316
N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

G R A V E Daniel

né le 19 Février 1926

au MANS (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1955

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHOLERESE. UN NOUVEAU CHOLERETIQUE:

LE PARAHYDROXYPHENYLSALICYLAMIDE

Président: Monsieur le Professeur DE GENNES.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

NOM DU CANDIDAT: GRAVE

PRENOMS: Daniel, Marcel

Année 1955

N°

DATE DE LA SOUTENANCE:

THÈSE

pour le

NUMERO D'ORDRE:

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

GRAVE (Daniel - Marcel)
Contribution à l'étude
de la cholérèse. Un
nouveau cholérétique: le
parahydroxyphénylsali-
cylamide. - Paris, Th.
ronéotypée, 22 p. (Th.
méd. (Et.) Paris 1955
N°)

par GRAVE (Daniel - Marcel)
Contribution à l'étude
de la cholérèse. Un nou-
veau cholérétique: le
parahydroxyphénylsali-
cylamide. - Paris, Th.
ronéotypée, 22 p. (Th.
méd. (Et.) Paris 1955
N°)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1955

GRAVE (Daniel - Marcel)
Contribution à l'étude
de la cholérèse. Un nou-
veau cholérétique: le
parahydroxyphénylsali-
cylamide. - Paris, Th.
ronéotypée, 22 p. (Th.
méd. (Et.) Paris 1955
N°)

ETUDE DE LA CHOLÉRESE. UN NOUVEAU
LE PARAHYDROXYPHÉNYLSALICYLAMIDE.
GRAVE (Daniel - Marcel)
Contribution à l'étude
de la cholérèse. Un nou-
veau cholérétique: le
parahydroxyphénylsali-
cylamide. - Paris, Th.
ronéotypée, 22 p. (Th.
méd. (Et.) Paris 1955
N°)

Président: Monsieur le Professeur de GENNES

DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. Baudouin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A)
Bactériologie.....	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R)
Carcinologie.....	OBERLING (C)
Chimie médicale.....	N...
(Hôtel Dieu.....	BROCQ (P)
Cliniques chirurgicales.....(Broussais.... DE	GAUDART-D'ALLAINES (F)
(Salpêtrière.....	MONDOR (H)
(Cochin.....	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopé- dique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)

	(Hôtel-Dieu.....	BENARD (H)
Cliniques médicales.....	(Bichat.....	LAROCHE (G)
	(Cochin.....	MOREAU (R)
	(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....		JUSTIN BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT	(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....		BOULIN (R)
	(Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales.....	(Baudelocque.....	LEVY-SOLAL (E)
	(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique.....		LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du Travail.....		DESOILLE (H)
Médecine légale.....		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale...		GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique.....		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....		LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimenta- le (Chaire à titre personnelle).....		MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....		BARIBTY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie Sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre person- nel).....		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale.....		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153726_0050

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

MM.

MM.

Anatomie.....(DEBEYRE (J)
(DELMAS (A) Pr.
s. ch.
(N...
(GAUTHIER-VILLARS
Anatomie pathologi- (Melle P. Pr.s.ch.
que... (BUSSE (F)
(GOUYGOU (C)
(FASQUELLE (R)
Bactériologie..... (NEVOT (A)
Biologie médicale..... BOURLIERE (F)
(ETTORI (J) Pr.s.ch.
Chimie médicale.... (JAYLE (M.F) Pr.s.ch.
(SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie.. DUPERRAT (F)
(BULLIARD (H) Pr.s.c.
Histologie..... (COUJARD (R)
(N...
Hydrologie..... DEBRAY (C)
(BOYER (J)
Hygiène..... (DEPARIS (M)
(DEROBER (L)
Médecine légale et (GAULTIER (M)
du travail..... (HADENGUE (A)
Neurochirurgie..... DAVID (M)
Neurologie..... SEZE (S.de)
(GRASSET (J)
(LEPAGE (F)
(MAYER (M)
Obstétrique..... (MERGER (R)
(MORIN (P)
(RAVINA (J)
(VARANGOT (J)
(OFFRET (G)
Ophtalmologie..... (DESVIGNES (P)
Orthopédie..... JUDET (R)
(HALPHEN (E) Pr.s.c.
Oto-rhino-laryn- (AUBRY (M)
gologie..... (MADURO (R)
(BRUMPT (L)
Parasitologie..... (CHABAUD (A)
(ABOULKER (P)
Pathologie chirur- (BAUMANN (J)
gicale..... (GOSSET (J)

(HUGUIER (J)
(LAURENCE (G)
(LEGER (L)
(LORTAT-JACOB (J)
(OLIVIER (Cl.)
Pathologie chirurgicale. (PADOVANI (P)
(POILLEUX (M)
(ROUX (M)
(RUDLER (J-C)
(VERNE (J.M)
Pathologie expérimentale.... N...
(BERNARD (J)
(BOUDIN (G)
(CASTAIGNE (P)
(CONTE (M)
(DECOURT (J)
(DOMART (A)
(DREYFUS (Gilbert)
(FAUVERT (R)
Pathologie médicale..... (HAMBURGER (J)
(KOURILSKY (R)
(LAMOTTE (M)
(LAROCHÉ (C)
(MILLIEZ (P)
(PEQUIGNOT (H)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (St.)
(TURIAF (J)
(JOSEPH (R)
Pédiatrie..... (LAPLANE (R)
(N...
(LEVY (MleJ) Pr.s.c.
Pharmacologie..... (CHEYMOL (J.H) Pr.
(s.ch.
(BARGETON (D) Pr.s.
(ch.
Physiologie (PARROT (J.L.)
(DJOURNO (A) Pr.s.c.
Physique médicale..... (GOUGEROT (L)
Pneumo-Phtisiologie..... KREIS (B)
Psychiatrie..... BARUK (H)
Psychiatrie infantile..... MICHAUX (L)
(CERNEA (P)
Stomatologie..... (CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique..... PERRAULT
chargé de l'enseignement
Urologie..... KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	MM.
	(HAGUENAU (M) Pr.sc.
Clinique chirurgicale. (AMELINE (A)	Clinique médicale..... (MARCHAL (G)
(PATEL (J)	(SOULIE (E)
(SICARD (A)	Clinique obstétricale... ECALLE (G)
Clinique médicale..... (BROUET (G)	Clinique ophtalmologique RENARD (G)
(CACHERA (R)	Clinique urologique..... COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire général de la Faculté..... MOREL (J)
Secrétaire..... Melle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction..... Docteur HAHN (A)
Conservateur..... Melle GOICHON
Bibliothécaires..... (Melles DUMAITRE (P), LE NOIR (G)
(METIN (F), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

qui nous fait l'honneur
de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAROLI

qui a bien voulu nous
autoriser à faire part
de ses études.

AUX CHEFS DE SERVICE ET AU PERSONNEL
DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

qui nous ont aidé dans
notre travail.

AUX LABORATOIRES LABAZ

qui nous ont fourni les
produits nécessaires à
notre travail.

HISTORIQUE

Le salicylate de soude a été, de tout temps, considéré comme un cholérétique et dans tous les livres de thérapeutique, on le trouve mentionné au chapitre des médications hépato-biliaires sous forme de cachets contenant par exemple :

(salicylate de soude 0 gr 10
(benzoate de soude 0 gr 20

pour un cachet

Cependant, son action semble controversée. C'est ainsi que pour Blanchier (thèse Paris 1879), Brugsch et Horster il n'aurait aucune action cholérétique. D'après les travaux de Chabrol et Charonnat, il serait peu actif. D'autres auteurs, au contraire, Prévost et Binet (Revue Médicale Suisse Romande, 1888), Donon et Dufourt (Archives Phys. Norm. et Path. 1897) le considèrent comme un cholérétique actif. Pour Meissner, cette divergence dans les résultats serait due au fait qu'à faible dose, l'acide salicylique ne serait guère cholérétique et qu'il faut l'utiliser à doses importantes pour qu'il se montre nettement actif.

Quoi qu'il en soit, le salicylate de soude devait être le point de départ de l'étude de dérivés de ce corps et de là, plusieurs conclusions pouvaient être posées :

- 1°) Ce sont surtout les substances de la série aromatique qui donnent des cholérétiques, l'action cholérétique n'étant toutefois pas le privilège de cette série.
- 2°) Le rôle du groupement carboxyle est indéniable; la fonction phénol contribue à augmenter le flux de la sécrétion biliaire; l'apparition des fonctions cholérétiques est facilitée par la juxtaposition de deux ou plusieurs noyaux benzène (article de Chabrol, Charonnat, Maxrinin, Porin et Piettre: Presse Médicale n° 26 de 1930).

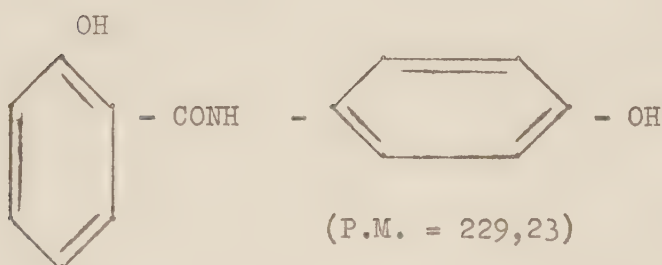
Et c'est ainsi qu'on allait trouver de nouveaux dérivés de cet acide dont la N-acétylsalicylamide qui se révélait douée d'une action cholérétique particulièrement puissante. La preuve en a été fournie par les expériences de S. Baloueff qui a pu démontrer les propriétés cholérétiques marquées de la N-acétylsalicylamide chez le chien.

En étudiant alors, les dérivés de ce produit, constatation était faite que certains d'entre eux sont plus puissamment cholérétiques que la N-acétylsalicylamide, mais malheureusement, ils sont en général mal tolérés et entraînent une dégénérescence graisseuse du foie.

Il existe cependant parmi ces dérivés une substance qui, tout en se caractérisant par une puissante action cholérétique, est très peu toxique et bien tolérée tant par voie gastrique que par voie intraveineuse: c'est le parahydroxyphénylsalicylamide (le L. 1718).

PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSIQUES

Ce corps $C^{13}_8H^{11}_9O^3N$ dont la formule développée est la suivante:



lorsqu'il est pur se présente sous l'aspect de cristaux légèrement colorés. Son point de fusion est de 179° . Il est pratiquement insoluble dans l'eau et l'acide acétique à froid, peu soluble dans le benzène, le toluène et l'eau chaude, facilement soluble dans l'éther, le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

C'est à R. Charlier que revient le mérite de la première expérimentation. Comme animal d'expérience il choisit le chien anesthésié au chloralose. Il pratique une laparotomie médiane haute, ligature le canal cystique puis introduit une sonde en plastique dans le canal cholédoque. De la sorte, la sonde draine la totalité de la bile sécrétée par le foie. Puis l'abdomen est refermé. Il étudie alors la cholérèse provoquée par l'injection du L. 1718 (faite par voie intraveineuse) grâce au volume de bile recueillie dans une éprouvette assez étroite et graduée au 1/10 de cc. Le produit à étudier est en solution à 2 pour cent, titrant 5 pour 100 de glycocolle et 2,5 pour 100 de bicarbonate de soude.

Afin d'éviter une action quelconque du bicarbonate de soude, sur la cholérèse, il injecte des quantités de L. 1718 inférieures à 100 mg/kg. Il en résulte, en effet, d'après les travaux de l'auteur et ceux de Balcueff, qu'à ces doses le bicarbonate de soude n'exerce pas d'influence appréciable sur la sécrétion de bile. Donc, les variations de débit biliaire observées dans les expériences de l'auteur sont le fait du L. 1718 seul.

L'étude est faite sur plusieurs chiens et les variations du débit biliaire sont portées sur un graphique. Le point 0 correspond au moment de l'injection. Les temps sont marqués en abscisses, les débits de bile en ordonnées (le débit biliaire moyen noté avant l'injection de la substance est considéré comme représentant 100 %).

L'étude des graphiques ainsi obtenus permet de tirer quatre conclusions relatives au temps et au débit biliaire.

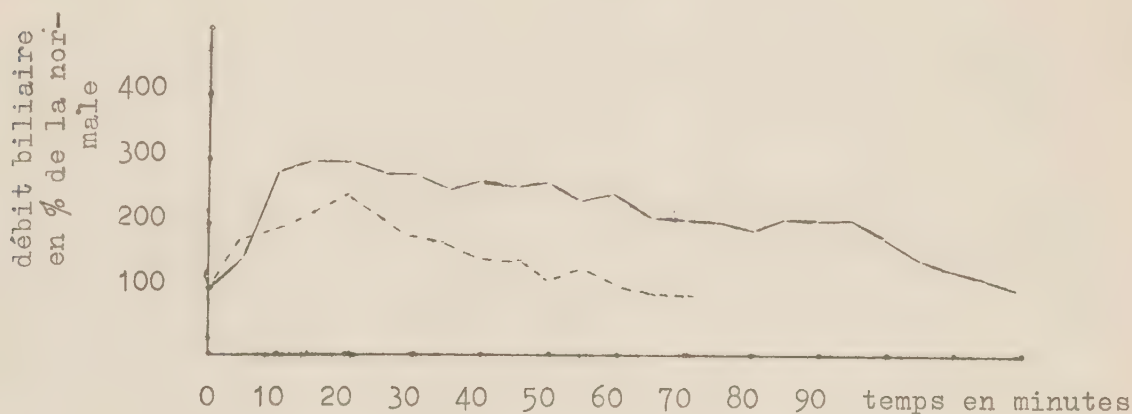


Fig. I

Chien n° 11: en trait plein = L. 1718 à la dose de 100 mg/kg
 en pointillé = L. 1718 à la dose de 50 mg/kg

1°) Le débit biliaire obtenu dépend de la quantité de L. 1718 injectée mais n'est pas proportionnel à la quantité du produit injecté (figures I et II).

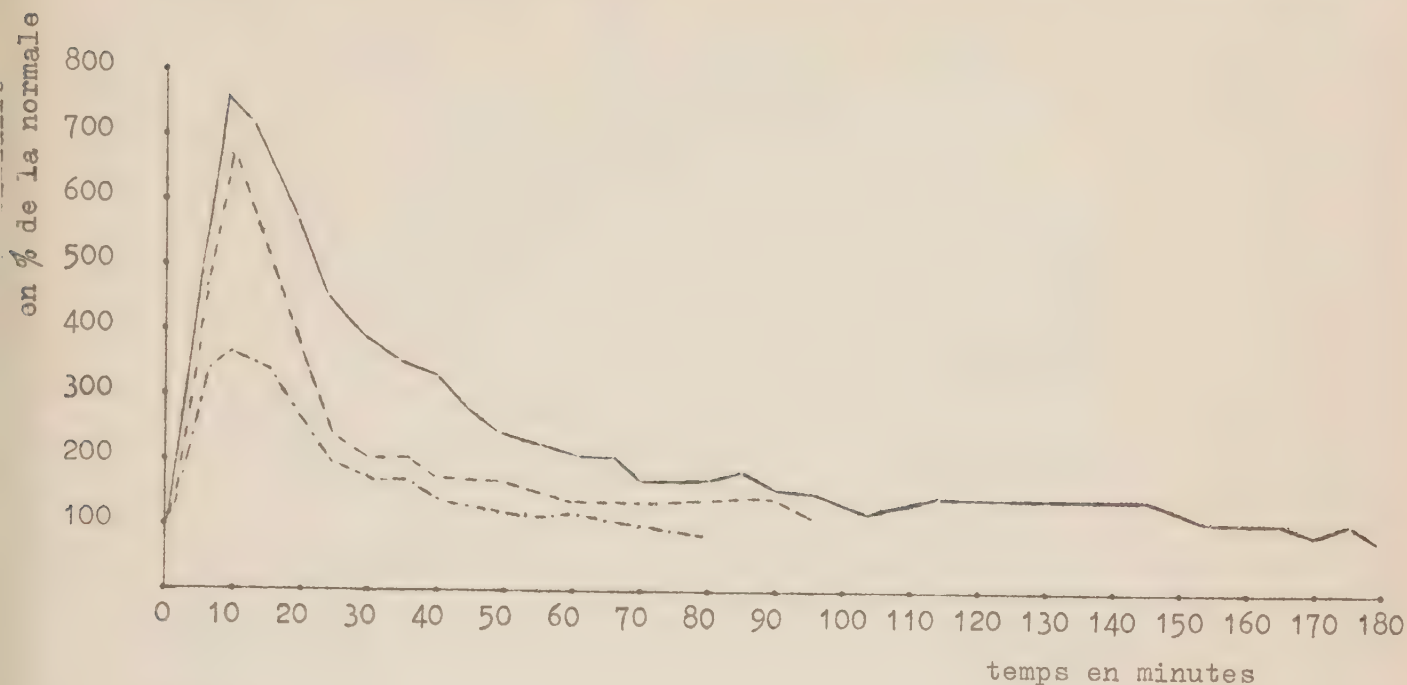


Fig. II

Chien n° 12: en trait plein = L. 1718 à la dose de 50 mg/kg
 en pointillé = L. 1718 à la dose de 25 mg/kg
 en trait + pointillé = L. 749 (N-acétylsalicylamide)
 à la dose de 25 mg/kg

2°) Les délais mis pour atteindre le débit biliaire maximum sont, en général, de 10 minutes et ils semblent indépendants des doses injectées (figure II).

3°) Par contre, la durée de l'action cholérétique paraît être en relation directe avec la dose administrée, c'est-à-dire qu'elle croît avec la quantité injectée. D'après la figure II, la cholérèse qui s'est poursuivie pendant 3 heures après une injection de 50 mg/kg de L. 1718, s'est arrêtée au bout de 1 heure 30 pour une dose inférieure de moitié du même produit injecté.

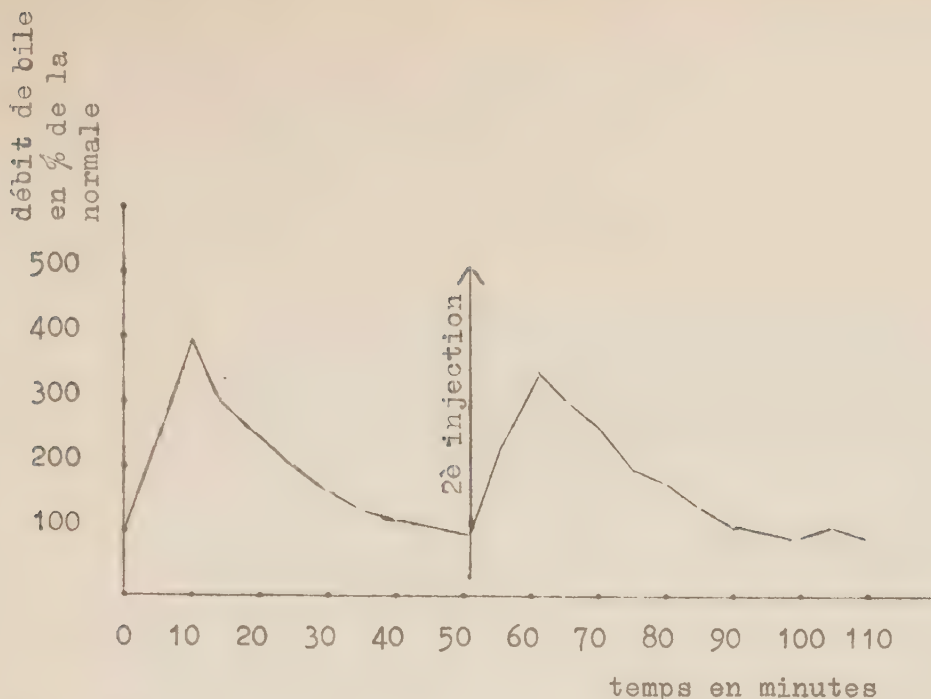


Fig. III

Chien n° 13: L. 1718 à la dose de 25 mg/kg. 2 injections successives.

4°) Enfin, la répétition d'injections de même dose de L. 1718 chez les mêmes chiens - séparées par un intervalle de temps suffisamment long pour que la cholérèse revienne à la normale après chaque injection - donne des résultats pratiquement identiques (figure III).

En définitive, la L. 1718 est un puissant cholérétique, la figure II l'illustre, d'ailleurs, avec assez d'éloquence puisqu'une seule injection de 50 mg/kg sextuple la valeur du débit biliaire normal et que la cholérèse se poursuit pendant trois heures consécutives.

Il était dès lors intéressant de comparer le pouvoir cholérétique du parahydroxyphénylsalicylamide à d'autres substances également cholérétiques. C'est à quoi s'attache l'auteur dans un deuxième temps de ses expérimentations et il choisit comme produits la N-acétylsalicylamide dont Baloueff a justement mis en évidence le pouvoir cholérétique et le déhydrocholate de soude.

Il étudie le flux biliaire selon la même technique que pour le L. 1718 et il en arrive aux conclusions suivantes:

a) Comparaison avec la N-acétylsalicylamide

À doses égales de produits injectés, le volume de bile recueillie est plus important avec le L. 1718 qu'avec le L. 749. En effet, le débit biliaire d'un des chiens qui reçoit 20 mg/kg de L. 1718 est de 240 % alors qu'il n'atteint que 185 % avec la même dose de N-acétylsalicylamide.

Chez l'animal de la figure II, 25 mg/kg de L. 1718 puis de L. 749 sont injectés au chien n° 12. En 10 minutes le maximum de débit est pour le L. 1718 de 675 %; or il n'est que de 350 % pour le L. 749. De plus, la courbe de cholérèse

du L. 1718 est plus étalée dans le temps.

Autre exemple: on injecte d'abord 20 mg/kg de L. 749, puis après que le débit de bile est revenu à la normale, 10 mg/kg de L. 1718, chez le même chien. On note que le débit maximum provoqué par la première injection est de 230 % (atteint dans les 5 minutes). Il est de 245 % (atteint également dans les 5 minutes) pour l'injection de L. 1718.

b) Comparaison avec le déhydrocholate de soude

Avec ce produit, les résultats sont moins nets. Mais d'une manière générale, pourtant, le L. 1718 se révèle plus actif pour une dose déterminée. Tel est le cas de l'animal n° 1 (figure IV). Le débit biliaire est quintuplé pour le L. 1718; il n'est pas triplé pour le déhydrocholate de soude (pour des doses identiques de 20 mg/kg).

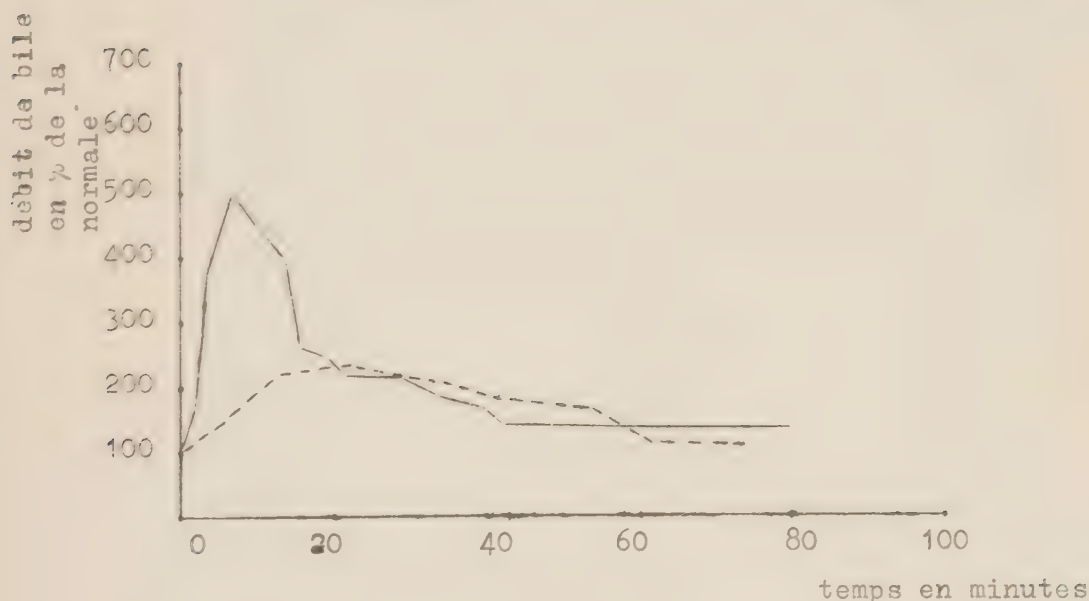


Fig. IV

Chien n° 1: en trait plein = L. 1718 à la dose de 20 mg/kg
 en pointillé = déhydrocholate de soude (20 mg/kg)

Chez un autre animal, pour une dose de 50 mg/kg de L. 1718 la courbe passe par un maximum de 515 %. Pour le déhydrocholate de soude elle monte à 430 %. Cette dernière courbe étant d'ailleurs moins étalée dans le temps que celle fournie par le L. 1718.

En conclusion des études de R. Charlier sur le chien chloralosé, on peut résumer le travail de l'auteur et le synthétiser comme suit.

- a) Le débit biliaire obtenu à la suite des injections intraveineuses de L. 1718, est fort et en général il est quadruplé pour des doses de 10 mg/kg et quintuplé pour des doses de 20 mg/kg. (figures II et IV).
- b) Le débit biliaire est soutenu et la durée de l'action cholérétique du L. 1718 semble en rapport avec la dose injectée (figures I et II).
- c) Le débit biliaire atteint son maximum dans les 10 minutes qui suivent l'injection (fig. II).
- d) La répétition des injections à une dose donnée entraîne une augmentation du débit biliaire pratiquement constante (figure III).
- e) La toxicité du produit est extrêmement basse (la MLD 50 est, chez la souris, de 800 mg/kg). L'administration journalière de doses élevées par voie orale ou parentérale n'entraîne pratiquement pas de lésions histologiques des cellules nobles. Quant à l'administration intraveineuse du produit, elle n'entraîne que quelques modifications modérées et passagères de la circulation et de la respiration (le L. 1718 possède, en effet, la propriété d'exciter modérément la respiration, d'accroître la diurèse et de provoquer une augmentation passagère de la pression artérielle).

ETUDE CLINIQUE DU L. 1718.

Sur l'homme, le L. 1718 a été étudié de différentes façons parce que les voies d'administration de ce cholérétique ont été variées. C'est ainsi que nous l'avons employé par instillations au cours de tubages duodénaux minutés. Le D. Crismer s'est adressé à la voie intraveineuse. Enfin, le produit a été administré sous forme de cachets ou de granulés dans d'autres cas.

Examinons successivement les effets produits par ce composé selon les modalités d'introduction.

I. - ACTION DU L. 1718 PAR VOIE INTRAVEINEUSE

La première expérimentation clinique de ce genre a été faite par R. Crismer qui a montré que l'injection intraveineuse de L. 1718 a été suivie d'une augmentation très marquée de la cholérèse, vérifiée par tubage duodénal. Deux de ses cas cliniques sont particulièrement démonstratifs.

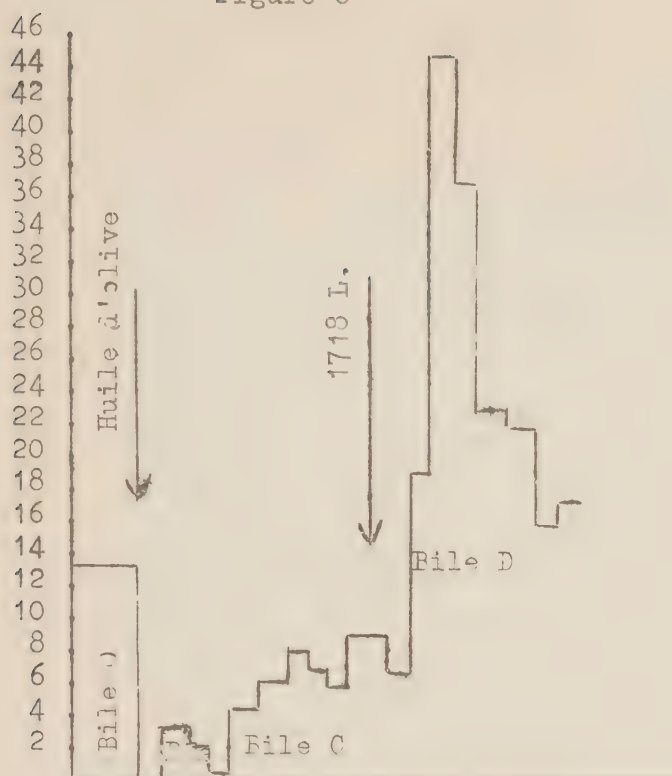
Observation n° 1

Marcel L... malade présentant des coliques hépatiques: hépatomégalie; épreuves hépatiques peu perturbées; exclusion radiologique de la vésicule. Après mise en place correcte de la sonde duodénale, on injecte 40 cc d'huile d'olive tiède, puis, ultérieurement on fait une injection intraveineuse de L. 1718 qui élève considérablement la cholérèse comme le montre le schéma. Par ailleurs, les différents échantillons de bile ont été analysés:

	<u>bilirubine</u> mg.‰	<u>sels biliaires</u> g.‰
bile O	55	-
bile A	85	-
bile C	72	0,900
bile D	53	2,47

En résumé, l'injection intraveineuse de L. 1718 élève fortement la cholérèse et augmente fortement la teneur de la bile en sels biliaires chez ce malade.

figure 6



Observation n° 1

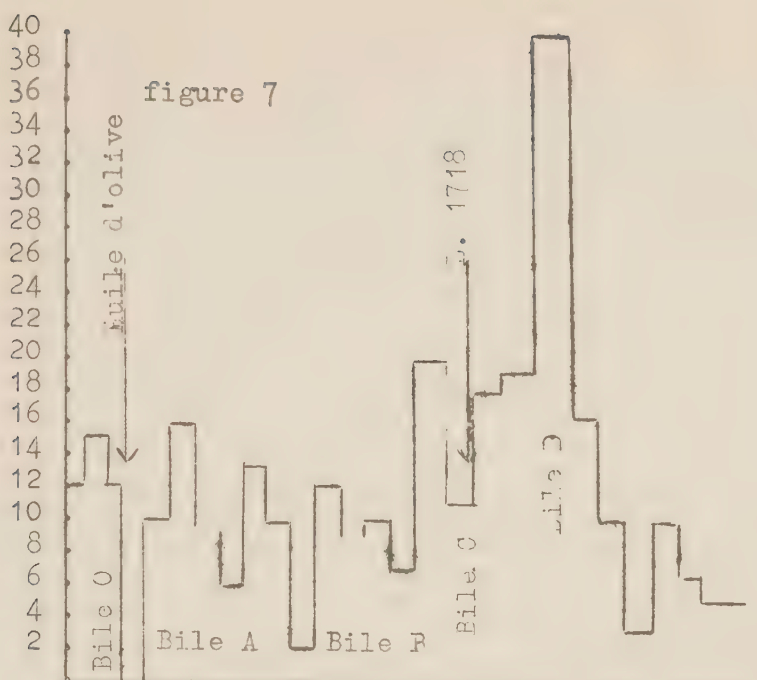
Observation n° 2

Madame Clémence N... malade présentant des coliques hépatiques: hépatomégalie; s. de murphy + La radio montre un gros calcul solitaire dans la vésicule. Instillation par la sonde d'huile d'olive, suivie 40 minutes après d'une injection intraveineuse de L. 1718 qui élève progressivement mais considérablement la cholérèse (figure 7). Les dosages de bile ont donné les résultats suivants.

	<u>bilirubine</u>	<u>sels biliaires</u>
bile O	92,5 mg	1,35 gr
bile A	8 mg	0,30 gr
bile B	460 mg	4,75 gr
bile C	14 mg	0,45 gr
bile D	180 mg	1,35 gr

Il y a là encore augmentation de la concentration en sels biliaires.

En définitive, le L. 1718 possède une puissante action cholérétique lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse.



II. - LE L. 1718 UTILISE EN INSTILLATIONS DUODENALES

Nous l'avons utilisé au cours de tubages duodénaux minutés. Rappelons brièvement qu'un tel tubage est une étude chronovolumétrique de l'écoulement biliaire et que, tel qu'il a été conçu par ses auteurs uruguayens Varela Fuentès, Varela Lopez et Martinez Prado, il comprend les 5 stades successifs suivants:

- 1° temps ou "temps cholédocien" donnant une bile jaune d'or, de durée indéfinie.
- 2° temps ou "temps de fermeture de l'Oddi" donnant un arrêt complet de l'écoulement biliaire persistant pendant quatre minutes environ.
- 3° temps ou "temps d'écoulement de la bile A". La bile obtenue est claire et elle provient de l'hépatocolédoque. Sa durée varie de deux à six minutes.
- 4° temps ou "temps vésiculaire". La bile recueillie qui est foncée s'écoule pendant vingt minutes.
- 5° temps ou "temps hépatique". La bile a une coloration jaune canari C'est un mélange de bile excrétée par le foie, de sucs pancréatique et duodéal

Selon cette technique, nous avons fait des tubages duodénaux répétés. Nous avons d'abord étudié la sécrétion biliaire provoquée par ce cholérétique, puis nous avons comparé, ensuite, les sécrétions biliaires dues à d'autres cholérétiques comme le sulfate de magnésie et l'huile d'olive. Au cours de ces différents tubages nous avons pu également évaluer le débit de la bile s'écoulant spontanément dès que la sonde se trouve en place dans le duodénum, avant toute instillation de cholérétique.

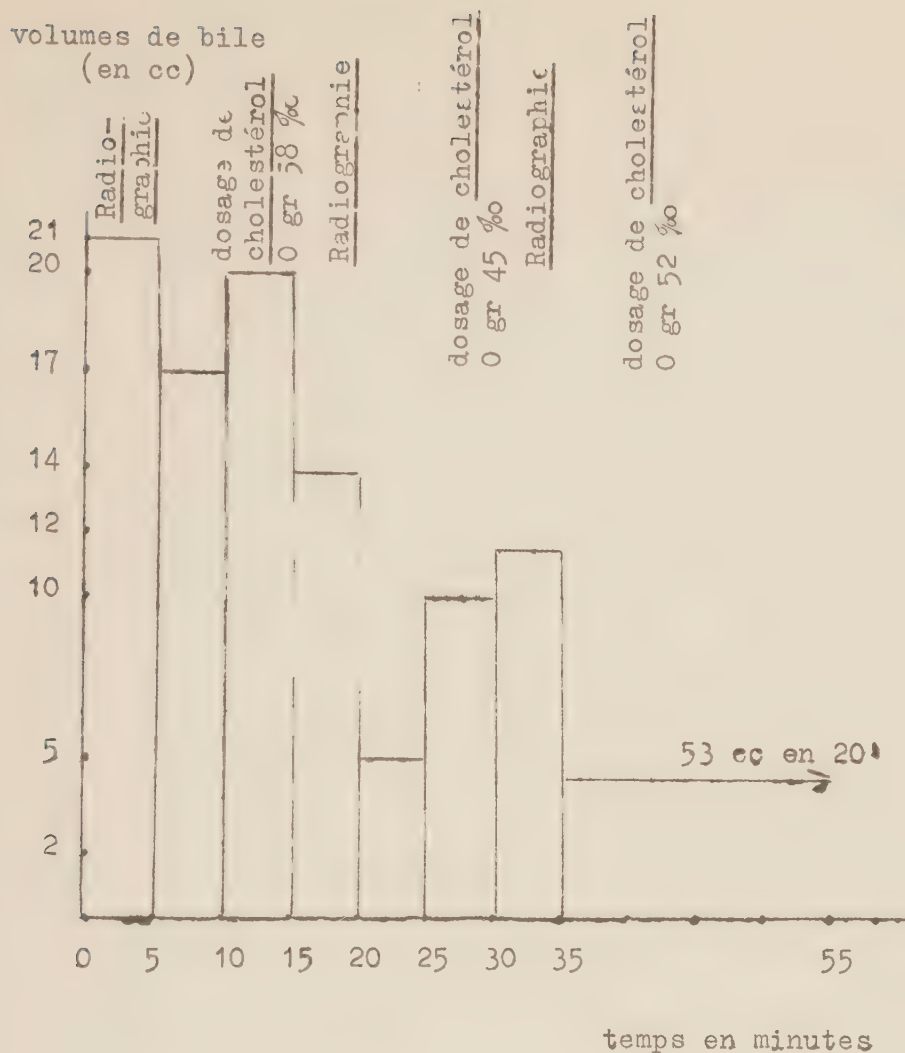
Examinons successivement les différents stades de cette étude.

1) Tubages duodénaux minutés avec le L. 1718.

La sonde duodénale mise en place sous contrôle radioscopique nous avons instillé lentement 10 cc du cholérétique en question qui se trouve en solution à 10 % dans le propylène glycol, instillation qui a provoqué chez le sujet une sensation de brûlure, fugace d'ailleurs.

Après un arrêt de l'écoulement biliaire de 4 minutes (temps de fermeture de l'Oddi), la bile s'est écoulée et elle a été recueillie dans les différents tubes préparés. D'abord une bile jaune d'or (tubes 2 et 3), puis une bile plus foncée (tubes 5 et 6), enfin une bile jaune canari (tubes 7 et suivants), ainsi qu'une autre de couleur plus foncée (tube 9). L'écoulement biliaire a toujours été soutenu (sauf pour le tube 7, soit vingt-cinq minutes après l'instillation du cholérétique), la bile arrivant généralement par saccades et à flot. Quarante minutes après l'instillation, l'écoulement est toujours aussi abondant. On recueille alors la bile dans un seul récipient et on mesure le volume de bile recueillie à partir de ce moment soit 53 cc en 20 minutes. A différentes reprises, on fait des radios de la vésicule qui a été préalablement opacifiée et on effectue des dosages de cholestérol.

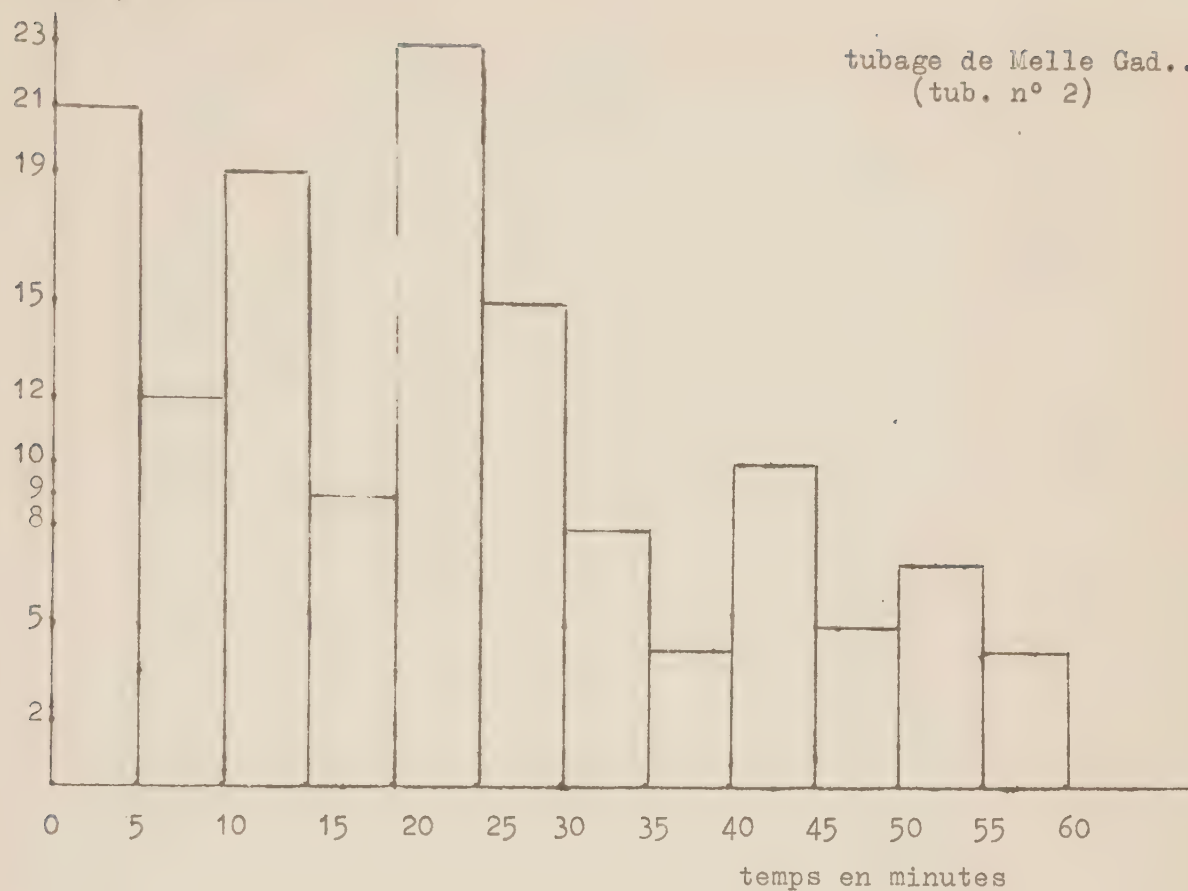
Le tubage duodénal minuté de Melle SOL... peut être résumé par le tableau suivant (tubage n° 1).



Un 2ème tubage a été effectué selon les mêmes principes; il a donné des résultats sensiblement analogues en ce qui concerne les volumes de bile recueillie.

On peut schématiser comme ci-dessous le tubage duodénal minuté de Melle GAD... (tubage n° 2).

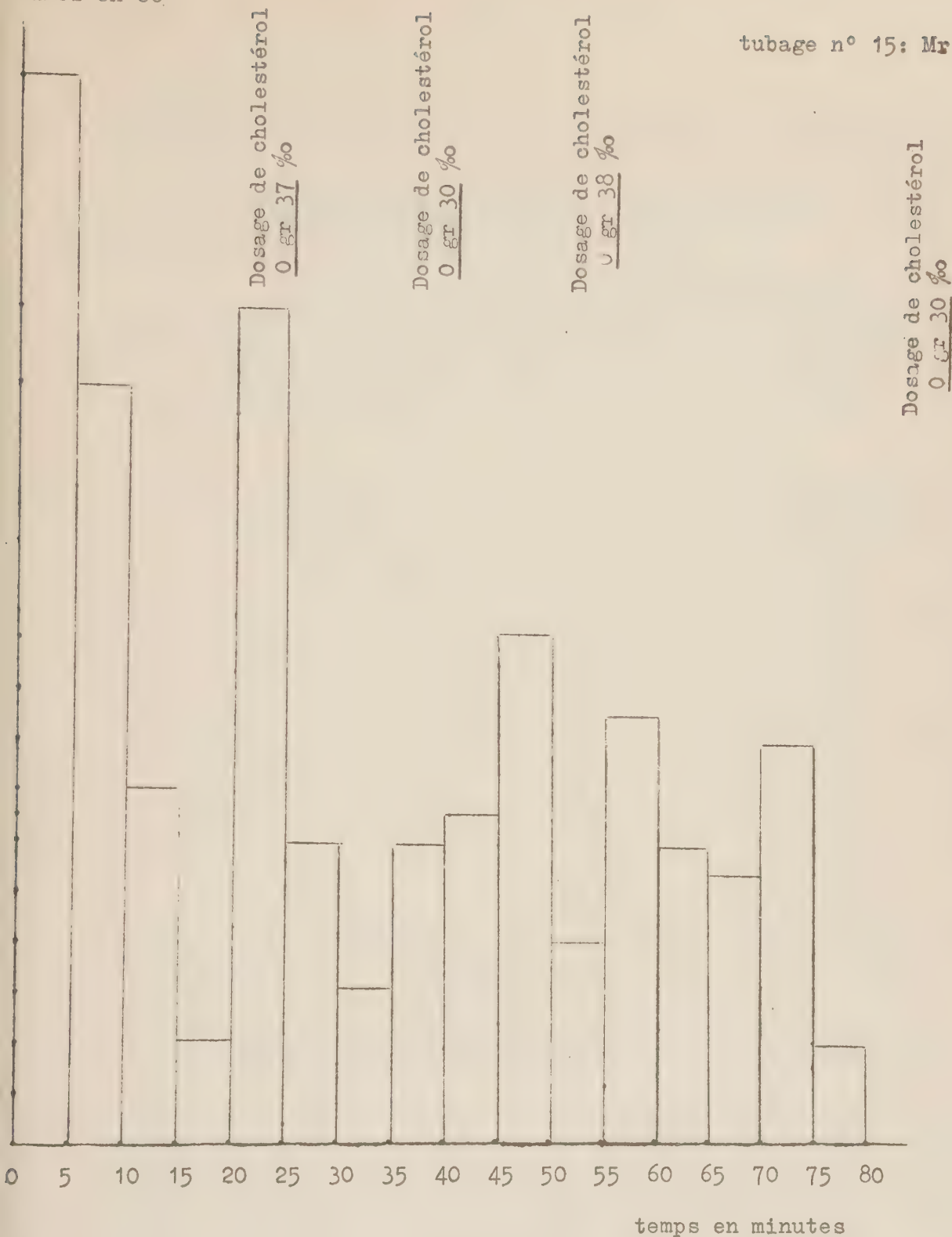
volumes de bile
(cc)



Un 3ème tubage duodénal est plus démonstratif. Les volumes de bile recueillie sont importants et bien supérieurs à ceux recueillis au cours des deux premiers. Le cholestérol a été dosé à différentes reprises. Le tubage duodénal minuté de Mr DEN... peut être schématisé de la sorte (tubage n° 15).

volumes en cc

tubage n° 15: Mr Den...



En résumé, ces trois tubages montrent que, sous l'effet du L. 1718, la sécrétion de bile est soutenue et abondante. En outre, chez l'un des sujets, la cholécystographie a montré toute absence de modification dans la forme de la vésicule biliaire qui, injectée préalablement par une substance opaque, reste pareille à elle-même pendant toute la durée de l'action du cholérétique. D'autre part, les examens de laboratoire montrent que les taux de cholestérol dans les

biles recueillies à différentes phases des tubages ne varient que d'une manière insignifiante. Ainsi, le L. 1718 n'est donc pas un cholagogue et la bile recueillie n'est pas le fait d'une hydrocholérèse.

2) Etude comparative des débits biliaires avant et après l'instillation de L. 1718.

Au cours des tubages duodénaux, nous avons, à différentes reprises, calculé le débit de la bile s'écoulant spontanément par la sonde avant toute instillation de cholérétique. Puis, l'instillation du L. 1718 étant faite, nous avons alors calculé, pendant le même temps, le débit obtenu à la suite de l'action du cholérétique. Les résultats obtenus inscrits dans le tableau ci-dessous sont les suivants:

Noms et n° des tubages	temps minu- tes	volumes de bile recueillie		Débits biliaires	
		avant ins- tillation	après ins- tillation	avant ins- tillation	après ins- tillation
Mlle Gad (n°3)	20	30 cc	61 cc	1,5 cc/'	3,05
Mlle Cord (n°4)	25	25 cc	38 cc	1	1,52
Mr Maz (n° 5)	15	40 cc	48 cc	2,66	3,20
Mr Denis (n°6)	45	85 cc	370 cc	1,88	8,20
Mr Ther (n°14)	45	45 cc	65 cc	1	1,44
Mme Gau (n°16)	45	115 cc	175 cc	2,55	3,88

Ainsi chez l'un des sujets, le débit de la bile dû au L. 1718 s'est trouvé doublé; chez un autre il est plus que quadruplé. En définitive le L. 1718 augmente la sécrétion biliaire dans des proportions variant de 1 et 1/2 à 4.

3) Etude comparative des débits biliaires en fonction des substances cholérétiques employées.

Dans un autre genre d'étude, nous avons employé successivement différents cholérétiques sur les mêmes sujets. Chez les uns, nous avons fait dans un même temps, c'est-à-dire au cours du même tubage, des instillations répétées de cholérétiques données en ayant soin de ne faire l'instillation suivante que lorsque l'action du cholérétique précédent ne se faisait plus sentir (ce qui se marque par une baisse nette du débit biliaire voire même un arrêt complet de la sécrétion de bile). Dans ces tubages, les moments d'instillation des cholérétiques ont été variés.

Chez un autre sujet (tuberculeux présentant une hépatite ictérogène) et chez une femme présentant un ictère catarrhal, nous avons fait des tubages duodénaux répétés tous les deux jours en employant successivement différents cholérétiques.

Les résultats obtenus sont les suivants:

Tubage n° 7: Melle Sol...

<u>Cholérétiques employés</u>	<u>Durée de leur action (en minutes)</u>	<u>Volumes de bile recueillie</u>	<u>Débits biliaires cc/minute</u>
L. 1718	60 minutes	151 cc	2,51
Huile d'olive	non déterminée	5 cc	--
Sulfate de magnésie	15 minutes	33 cc	2,2

Tubage n° 8: Mr Mét...

Huile d'olive	60 minutes	51 cc	0,85 cc/min.
Sulfate de magnésie	60 minutes	150 cc	2,50
L. 1718	60 minutes	157 cc	2,61

Tubages 9 - 10 - 11 - 12 - 13: Mr Den...

L. 1718 (tub.n° 9)	120 minutes	625 cc	5,2 cc/min.
Sulfate de magnésie (n° 10)	80 minutes	285 cc	3,55
Huile d'olive (n°11)	145 minutes	350 cc	2,40
Dehydrocholate de soude (tub. n° 12)	90 minutes	407 cc	4,15
Divanillidène-cyclo- hexanone (tub.n° 13)	57 minutes	150 cc	2,63

Tubages 16 et 17: Mme Captn...

Sulfate de magnésie (tub. n° 16)	75 minutes	177 cc	2 cc 36/1
L. 1718 (tub.n° 17)	148 minutes	475 cc	3 cc 2'

En conclusion de ces différents tubages et si l'on en juge par les chiffres, les résultats obtenus avec le L. 1718 sont supérieurs à ceux enregistrés avec les autres cholérétiques employés (à cet égard, le tubage n° 9 est vraiment démonstratif).

Dans une étude antérieure faite sous les auspices de la Commission des Essais des Médicaments, le Docteur Caroli a entrepris des recherches avec le L. 1718 en tant que cholérétique. Résumons ici les TRAVAUX DU DOCTEUR CAROLI:

1°) Etude clinique comparative du L. 1718 avec d'autres cholérétiques selon la méthode des tubages.

Il répartit ses malades en 3 groupes. A ceux des deux premiers groupes, il pratique des tubages en utilisant le L. 1718, suivi d'une instillation de sulfate de magnésie au 1er groupe, d'huile d'olive au 2ème groupe.

Sur les malades du 3ème groupe, il pratique des tubages en utilisant l'huile d'olive, suivie d'une instillation de L. 1718. En conclusion:

- a) Dans tous les cas et quelle que soit la place de l'instillation du L. 1718, les débits biliaires avec ce cholérétique sont supérieurs à ceux obtenus avec les deux autres cholérétiques.
- b) La bile obtenue avec le L. 1718 est aussi colorée que celle due à l'huile d'olive ou au sulfate de magnésie. De plus les différents échantillons prélevés aux fins de dosages montrent qu'ils renferment autant de pigments et de sels biliaires avant, au début comme à la fin des épreuves.

Il s'agit donc d'une cholérèse vraie et non d'une hydro-cholérèse.

2°) Etude radiographique

Le Docteur Caroli fait des tubages cholécystographiques, c'est-à-dire qu'à des malades préparés spécialement pour des radiographies de la vésicule et des voies biliaires, il fait des tubages minutés. Et il étudie la morphologie vésiculaire et l'opacité des voies biliaires au cours des tubages.

Or, il constate des modifications de celles ci avec l'instillation duodénale d'huile d'olive et de sulfate de magnésie. Il n'obtient aucune modification avec le L. 1718. C'est donc que ce produit n'a aucune action cholécystokinétique.

3°) Etude radiomanométrique

Des épreuves radiomanométriques ont été faites dans le service du Docteur Caroli et sous son contrôle, sur des malades ayant un drain dans les voies biliaires. Une sonde duodénale étant mise en place, un examen radiomanométrique est pratiqué; il permet d'étudier les modifications duodénales et oddiennes obtenues sous l'influence des excitants instillés par la sonde duodénale.

Or, l'instillation du L. 1718 donne les résultats suivants:

- une action duodénale de distension
- une ouverture permanente du sphincter d'Oddi
- une action cholérétique nette (comme le montre le tubage duodéal).

III. - LE L. 1718 ADMINISTRE PER OS

Le Docteur Caroli rapporte 18 cas cliniques où il a été amené à utiliser le L. 1718 per os. Les malades qu'il a traités peuvent être classés de la façon suivante:

- 1) formes "ICTERE" : 3 cas (ictères prolongés, hépatite à virus)
- 2) formes "DOULEURS" : 3 cas (brûlures post-prandiales, syndrome ulcéreux, douleurs sous-costales droites...)
- 3) formes "DYSPEPTIQUES" = vomissements, ballonnements, nausées, hyperchlorydries, etc... 8 cas
- 4) formes isolées comprenant : une migraineuse, un éthylique, un malade présentant des coliques hépatiques.

Le Docteur Caroli a fait à ses malades un traitement de 8 jours, à raison de 3 comprimés par jour. Il a enregistré:

- une amélioration notable dans les 8 cas de dyspepsie (dans trois de ces cas, tous les troubles ont disparu) et chez tous les ictériques.
- Deux échecs dans les "formes douloureuses" et surtout chez la malade présentant des coliques hépatiques.

- Enfin quatre autres malades traités n'ont pu être suivis médicalement et ne sont pas revenus.

Nous avons également traité plusieurs malades de la même façon. Un cas paraît intéressant: il s'agit d'un éthylique présentant tous les signes d'imprégnation alcoolique avec cauchemars, pituites matinales, myalgies des membres inférieurs, etc... avec un cholestérol élevé (2 gr 50 par litre); rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total abaissé à 0,38. Un traitement (6 comprimés par jour), sans régime alimentaire lui est fait et son cholestérol est alors dosé tous les 2 jours. Pendant toute la durée du traitement, le cholestérol s'est maintenu aux environs de 1 gr 92 avec un rapport E/T égal à 0,46. Dès que le traitement est suspendu, on assiste à une élévation du cholestérol à 2 gr 35 et à un abaissement du rapport E/T à 0,38.

Dans un autre cas, il s'agit d'une malade présentant des coliques hépatiques avec point douloureux vésiculaire. Avant tout traitement son taux de cholestérol est à 1 gr 90 et son rapport E/T égal à 0,33. Après le traitement (6 comprimés par jour, toujours sans régime alimentaire) le rapport E/T s'élève à 0,49.

Une autre malade présente un syndrome migraineux exacerbé au moment de ses règles. A l'examen, son foie est douloureux et elle présente un signe de Murphy. Le radiologiste qui l'a examinée et lui a fait des tubages minutés a conclu à une dyskinésie vésiculaire. Son cholestérol total est à 2 gr 56 %, l'estérifié à 0,87 et le rapport E/T à 0,33. Un traitement lui est fait (6 comprimés par jour) qui fait baisser son cholestérol à 2 gr 24 et élever son rapport E/T à 0,38. En même temps, elle accuse une disparition complète de son syndrome migraineux.

En définitive, per os, le L. 1718 semble bien toléré sauf dans les cas de lithiase vésiculaire, puisque, dans l'observation du Dr Caroli, l'absorption de comprimés a déclenché des crises douloureuses à sa malade.

CONCLUSIONS

Ainsi l'étude du salicylate de soude a permis de découvrir parmi les dérivés de ce corps un grand nombre de composés possédant des propriétés cholérétiques marquées, malheureusement toxiques pour la plupart. Cependant, parmi ces dérivés, l'un de ceux ci présente une puissante action cholérétique et est dénué de toute toxicité: c'est le Parahydroxyphénylsalicylamide.

D'abord expérimenté sur l'animal, ce corps s'est révélé, être, en effet, un excellent excitant de la sécrétion biliaire, tant par la durée de son action que par le débit biliaire obtenu. L'expérimentation montrait, en même temps la très faible toxicité du produit sur l'animal.

Connaissant l'innocuité de ce dérivé, il a été dès lors utilisé en médecine, d'abord par voie veineuse, puis en instillations duodénales. Les volumes importants de bile recueillis par la sonde duodénale à la suite de ces deux modes d'administration montrent avec éloquence l'influence certaine, forte et soutenue de ce produit sur la sécrétion de la bile. Pour ce qui est de l'emploi de ce cholérétique per os, son action est prouvée par les améliorations cliniques obtenues à la suite de traitements de courte durée au moyen de ce produit.

Le Parahydroxyphénylsalicylamide n'est pas encore un médicament entré dans la pratique courante. C'est un excellent cholérétique. Intéressant et pratique parce qu'il peut être administré par la bouche, dénué de toute toxicité aux doses où il est prescrit, d'action rapide, ce nouveau cholérétique devrait avoir dans un avenir proche sa place dans l'arsenal thérapeutique hépato-biliaire.

Vu :

Le Doyen

L. BINET

Vu :

Le Président de Thèse

DE GENNES

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I EMEISSNER R.

Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1926.

GRABFIELD G.R. et KNAPP E.

J. Pharmacol. 1928.

PETROWA M.K.

Z. Physiol. Chem. 1911.

BALOUEFF S.

Archives Int. Pharmacodyn. 1952.

BALOUEFF S.

Observations inédites.

CHARLIER R.

Archives Int. Pharmacodyn. 1953.

CRISMER R.

Communication personnelle du 8 Mai 1953.

CRISMER R.

Communication personnelle du 6 Juin 1953.

VARELA LOPEZ J., VARELA FUENTES B. et MARTINEZ PRADO G.

Arch. Mal. App. Dig. 1950.

COMMISSION DES ESSAIS DES MEDICAMENTS.

